

Hyperbare Sauerstofftherapie erhöht die Telomerlänge und verringert die Immunoseneszenz in isolierten Blutzellen: eine prospektive Studie

[Yafit Hachmo](#),^{1,*} [Amir Hadanny](#),^{2,3,4,*} [Ramzia Abu Hamed](#),¹ [Malka Daniel-Kotovsky](#),² [Merav Catalogna](#),² [Gregor Fishlev](#),² [Erez Lang](#),² [Nir Polak](#),² [Keren Doenyas](#),² [Mony Friedman](#),² [Yonatan Zemel](#),² [Yair Bechor](#),² und [Shai Efrati](#)^{1,2,3,5}

Abstrakt

Einleitung: Das Altern ist durch den fortschreitenden Verlust der physiologischen Leistungsfähigkeit gekennzeichnet. Auf zellulärer Ebene sind zwei wichtige Kennzeichen des Alterungsprozesses die Verkürzung der Telomerlänge (TL) und die zelluläre Seneszenz. Wiederholte intermittierende hyperoxische Expositionen, bei denen bestimmte Protokolle der hyperbaren Sauerstofftherapie (HBOT) verwendet werden, können regenerative Effekte hervorrufen, die normalerweise bei Hypoxie auftreten. Ziel der aktuellen Studie war es, zu untersuchen, ob HBOT die TL- und seneszenten Zellkonzentrationen in einer normalen, nicht-pathologischen, alternden erwachsenen Bevölkerung beeinflusst.

Methoden: Fünfunddreißig gesunde, unabhängig lebende Erwachsene im Alter von 64 Jahren und älter wurden aufgenommen, um 60 tägliche HBOT-Expositionen zu erhalten. Vollblutproben wurden zu Beginn der Studie am 30.^{heit} und 60.^{heit} Sitzung und 1-2 Wochen nach der letzten HBOT-Sitzung. Periphere mononukleäre Blutzellen (PBMCs), Telomere, Länge und Seneszenz wurden bewertet.

Ergebnisse: Die Telomerenlänge von T-Helfer-, T-zytotoxischen, natürlichen Killer- und B-Zellen nahm nach HBOT signifikant um über 20% zu. Die signifikanteste Veränderung wurde bei den B-Zellen festgestellt, die bei den 30.^{heit} Sitzung, 60.^{heit} Sitzung und Post-HBOT um 25,68%±40,42 (p=0,007), 29,39%±23,39 (p=0,0001) bzw. 37,63%±52,73 (p=0,007).

Es gab eine signifikante Abnahme der Anzahl der seneszenten T-Helfer um -37,30%±33,04 nach HBOT (P<0,0001). Der Anteil der T-zytotoxischen seneszenten Zellen sank signifikant um -10,96%±12,59 (p=0,0004) nach HBOT.

Zusammenfassend zeigt die Studie, dass HBOT signifikante senolytische Effekte induzieren kann, einschließlich einer signifikanten Erhöhung der Telomerlänge und der Clearance von seneszenten Zellen in den alternden Populationen.

Schlüsselwörter: Telomer, Seneszenz, Alterung, hyperbarer Sauerstoff, Länge



EINLEITUNG

Das Altern kann durch den fortschreitenden Verlust der physiologischen Integrität gekennzeichnet sein, was zu Funktionsstörungen und Anfälligkeit für Krankheiten und Tod führt. Diese biologische Verschlechterung gilt unter anderem als Hauptrisikofaktor für Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und Alzheimer. Auf zellulärer Ebene gibt es zwei wichtige Kennzeichen des Alterungsprozesses: die Verkürzung der Telomerlänge und die zelluläre Seneszenz [1].

Telomere sind Tandem-Nukleotid-Wiederholungen am Ende der Chromosomen, die die genomische Stabilität aufrechterhalten. Telomere verkürzen sich während der Replikation (Mitose) aufgrund der inhärenten Unfähigkeit, den Endteil des hinterherhinkenden DNA-Strangs vollständig zu replizieren [2]. Die Telomerlänge (TL), die zwischen 4 und 15 Kilobasen misst, verkürzt sich allmählich um ~20-40 Basen pro Jahr und wird mit verschiedenen Erkrankungen, geringer körperlicher Leistungsfähigkeit und kortikaler Ausdünnung des Gehirns in Verbindung gebracht [3-5]. Wenn TL eine kritische Länge erreicht, können sich die Zellen nicht vermehren und zu Seneszenz oder programmiertem Zelltod fortschreiten [6]. Goglin et al. zeigten, dass Erwachsene mit kürzeren TLs erhöhte Sterblichkeitsraten aufweisen [7]. Verkürzte TLs können ein direkt vererbtes Merkmal sein, aber auch mehrere Umweltfaktoren wurden mit der Verkürzung von TL in Verbindung gebracht, darunter Stress, mangelnde körperliche Ausdaueraktivität, übermäßiger Body-Mass-Index, Rauchen, chronische Entzündungen, Vitaminmangel und oxidativer Stress [2, 8, 9].

Zelluläre Seneszenz ist ein Stillstand des Zellzyklus, der durch Telomerverkürzung [10] sowie andere alterungsassoziierte Reize unabhängig von TL verursacht werden kann, wie z.B. nicht-telomerische DNA-Schäden [1]. Der Hauptzweck der Seneszenz besteht darin, die Vermehrung geschädigter Zellen zu verhindern, indem ihre Ausscheidung über das Immunsystem ausgelöst wird. Die Anhäufung von seneszenten Zellen mit zunehmendem Alter spiegelt entweder eine Zunahme der Bildung dieser Zellen und/oder eine Abnahme ihrer Clearance wider, was wiederum die Schädigung verschlimmert und zum Altern beiträgt [1].

Eine wachsende Zahl von Forschungen hat mehrere pharmakologische Wirkstoffe gefunden, die die Telomerverkürzungsraten reduzieren können [11, 12]. Mehrere Lebensstil-Interventionen, darunter Ausdauertraining, Diäten und Nahrungsergänzungsmittel, die auf den Zellstoffwechsel und oxidativen Stress abzielen, haben relativ geringe Auswirkungen (2-5%) auf TL berichtet³, [2, 8, 9].

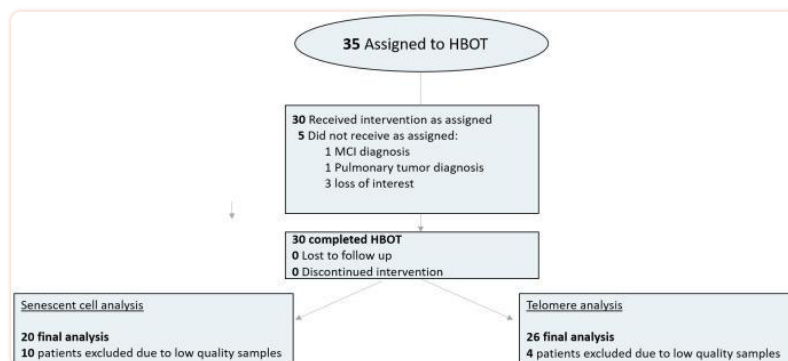
Die hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT) verwendet 100% Sauerstoff in einem Umgebungsdruck, der höher ist als eine absolute Atmosphäre (ATA), um die Menge an Sauerstoff zu erhöhen, die im Körpergewebe gelöst ist. Wiederholte intermittierende hyperoxische Expositionen, die bestimmte HBOT-Protokolle verwenden, können physiologische Effekte induzieren, die normalerweise während einer Hypoxie in einer hyperoxischen Umgebung auftreten, das sogenannte hyperoxisch-hypoxische Paradoxon [13-16]. Darüber hinaus wurde kürzlich gezeigt, dass HBOT kognitive Verbesserungen bei gesunden alternden Erwachsenen induzieren kann, die regionale Veränderungen des zerebralen Blutflusses beinhalten [17]. Auf zellulärer Ebene konnte gezeigt werden, dass HBOT die Expression von Hypoxie-induziertem Faktor (HIF), vaskulärem endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) und

Sirtuin (SIRT), Stammzellproliferation, mitochondrialer Biogenese, Angiogenese und Neurogenese induzieren kann [18]. Bisher hat jedoch keine Studie die Auswirkungen von HBOT auf TL und seneszente Zellakkumulation untersucht.

Ziel der aktuellen Studie war es, zu untersuchen, ob HBOT die TL- und Seneszenz-ähnliche T-Zell-Population bei alternden Erwachsenen beeinflusst.

BEFUND

Fünfunddreißig Personen wurden HBOT zugewiesen. Fünf Patienten schlossen die Baseline-Beurteilungen nicht ab und wurden ausgeschlossen. Alle 30 Patienten, die die Baseline-Auswertungen abgeschlossen hatten, schlossen die Interventionen ab. Aufgrund der geringen Qualität der Blutproben (geringe Zellzahl oder Technikerfehler) wurden vier Patienten von der Telomeraanalyse und 10 Patienten von der seneszenten Zellanalyse ausgeschlossen ([Abbildung 1](#)). Die Baseline-Merkmale und der Vergleich der Kohorten nach Ausschluss der Patienten sind in [Tabelle 1](#). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen ([Tabelle 1](#)).



[Abbildung 1](#)

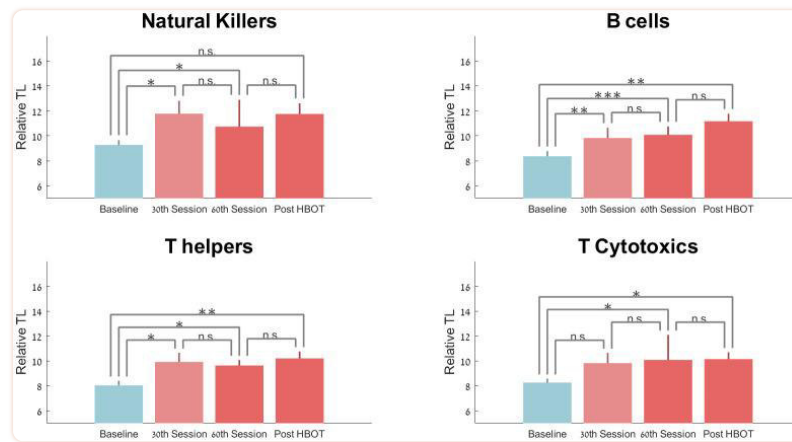
Patienten-Flussdiagramm.

Tabelle 1

Baseline-Merkmale.

	HBOT	Telomer-Analyse	Seneszenz-Analyse	p-Wert
N	30	25 (83.3%)	20 (66.6%)	
Alter (Jahre)	68,41±13,2	67,56±14,35	66,70±16,00	0.917
BMI	26,77±3,20	26,89±3,34	27,14±3,81	0.946
Männer	16 (53.3%)	13 (52.0%)	10 (50.0%)	0.987
Frauen	14 (47.7%)	12 (48.0%)	10 (50.0%)	0.987
Komplettes Blutbild				
Hämoglobin	6,33±1,25	6,57±1,15	6,58±1,29	0.707
Weiße Blutkörperchen	14,02±1,40	13,92±1,35	13,97±1,49	0.969
%PBMC	39,96±6,75	39,25±6,64	38,59±6,63	0.774
Blutplättchen	239,87±1,39	244,08±43,0	254,05±41,4	0.559
Chronische Erkrankungen				
Vorhofflimmern	4 (13.3%)	4 (16.0%)	2 (10.0%)	0.841
Hypothyreose	4 (13.3%)	4 (16.0%)	3 (15.8%)	0.956
Obstruktive Schlafapnoe	4 (13.3%)	4 (16.0%)	3 (15.0%)	0.961
Asthma	1 (3.3%)	1 (4.0%)	0	0.680
BPH	7 (23.3%)	5 (20.0%)	6 (30.0%)	0.733
GERD	3 (10%)	2 (8.0%)	2 (10.0%)	0.961
Osteoporose	5 (16.7%)	5 (20.0%)	4 (20.0%)	0.936
Rheumatische Arthritis	1 (3.3%)	0	1 (5.0%)	0.561
Arthrose	7 (23.3%)	4 (16.0%)	5 (25.0%)	0.755
Zuckerkrankheit	3 (10%)	3 (12.0%)	2 (10.0%)	0.966
Hypertonie	7 (23.3%)	5 (20.0%)	5 (25.0%)	0.918
Dyslipidämie	16 (53.3%)	14 (56.0%)	12 (60.0%)	0.897
Ischämische Herzkrankheit	2 (6.7%)	1 (4.0%)	2 (10.0%)	0.725
Geschichte des Rauchens	10 (33.3%)	8 (32.0%)	7 (35.0%)	0.978
Chronische Medikamente				
Anti-Aggregation	8 (26.7%)	6 (24.0%)	5 (25.0%)	0.974

Im Vergleich zum Ausgangswert waren die Telomerlängen der T-Helfer im 30.^{heit} Sitzung und Post-HBOT um $21,70 \pm 40,05$ ($p=0,042$), $23,69\% \pm 39,54$ ($p=0,012$) bzw. $29,30 \pm 38,51$ ($p=0,005$) ([Abbildung 2](#)). Die Analyse wiederholter Messungen zeigt jedoch einen nicht signifikanten Trend ($F=4,663$, $p=0,06$, [Tabelle 2](#) und [Abbildung 2](#)).



[Abbildung 2](#)

Die Telomerlänge ändert sich mit HBOT. Mittelwert+SEM * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$.

Tabelle 2

Telomerlänge und seneszente Zellveränderungen nach HBOT.

PBMC	Grundlinie	Absolute Änderungen			Relative Veränderur	
		30 ^{heit} Sitzung	60 ^{heit} Sitzung	Nach HBOT	30 ^{heit} Sitzung	60 ^{heit} Sitzung
PBMC (N=25)	2,55±0,53			-0,15±0,40		
PBMC (N=20)	2,50±0,53			-0,13±0,31		
Relative Telomerlänge (N=25)						
Natürlicher Killer	9,27±1,91	11,77±5,14 (0,045)	10,73±2,73 (0,013)	11,75±4,22 (0,06)	25,02±51,42	20,56±33,35
B-Zellen	8,36±2,02	10,22±3,04 (0,007)	11,23±3,58 (0,0001)	11,17±2,98 (0,007)	25,68±40,42	29,39±23,39
T-Helfer	8,04±1,82	9,92±3,68 (0,042)	9,63±2,17 (0,012)	10,20±2,77 (0,005)	21,70±40,05	23,69±39,54
T zytotoxisch	8,26±1,54	9,83±4,08 (0,11)	10,08±3,33 (0,019)	10,15±2,74 (0,023)	18,29±45,62	24,13±40,88
Seneszente Zellen (% der T-Zellen) (N=20)						
T-Helfer	10,29±5,42	7,84±7,09 (0,09)	8,51±7,45 (0,20)	6,22±4,88 (<0,0001)	-19,66±80,03	-11,67±94,30
T zytotoxisch	52,19±21,07	45,53±19,91 (<0,0001)	45,45±18,81 (0,002)	46,59±21,91 (0,0004)	-12,21±8,74	-9,81±9,50

Die in () dargestellten p-Werte im Vergleich zum Ausgangswert.

Fett gedruckte p-Werte <0,05.

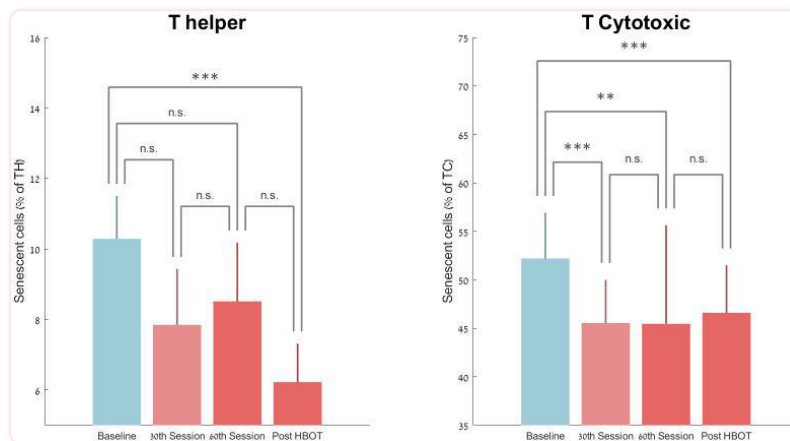
Im Vergleich zum Ausgangswert stiegen die Telomerlängen der B-Zellen bei 30^{heit} Sitzung, 60^{heit} Sitzung und Post-HBOT um 25,68 %±40,42 (p=0,007), 29,39 %±23,39 (p=0,0001) bzw. 37,63 %±52,73 (p=0,007) ([Abbildung 2](#)). Die Analyse wiederholter Messungen zeigt einen signifikanten gruppeninternen Effekt (F=0,390, p=0,017, [Tabelle 2](#) und [Abbildung 2](#)).

Im Vergleich zum Ausgangswert nahmen die Telomerlängen der natürlichen Killerzellen bei den 30^{heit} Sitzung (p=0,045) und bei der 60^{heit} Sitzung um 20,56% ±33,35 (p=0,013). Nach HBOT nahmen die Telomerlängen um 22,16%±44,81 nach HBOT zu (p=0,06, [Tabelle 2](#) und [Abbildung 2](#)). Die Analyse wiederholter Maßnahmen zeigt, dass es nach dem 30.^{heit} Sitzung (F=0,812, p=0,391).

Im Vergleich zum Ausgangswert wiesen zytotoxische T-Zellen einen nicht signifikanten Anstieg bei den 30^{heit} Sitzung um 18,29%±45,62 (p=0,11), gefolgt von einem signifikanten Anstieg von 24,13%±40,88 bei der 60^{heit} Sitzung (p=0,0019) und 19,59%±33,98 nach HBOT (p=0,023). Die Analyse wiederholter Maßnahmen zeigt, dass es nach dem 30.^{heit} Sitzung (F=1,159, p=0,310, [Tabelle 2](#) und [Abbildung 2](#)).

Seneszenz Zellen

Es gab eine nicht signifikante Abnahme der Anzahl der seneszenten T-Helfer bei den 30^{heit} Sitzung und 60^{heit} Sitzung um -19,66%±80,03 (p=0,09) bzw. -11,67%±94,30 (p=0,20). Es gab jedoch einen signifikanten Rückgang der Anzahl der seneszenten T-Helfer um -37,30%±33,04 nach HBOT (P<0,0001, [Abbildung 3](#)). Die Analyse wiederholter Maßnahmen zeigte einen signifikanten kontinuierlichen Effekt auch nach dem 30.^{heit} Sitzung, mit einem gruppeninternen Effekt (F=8,547, p=0,01, [Tabelle 2](#) und [Abbildung 3](#)).



[Abbildung 3](#)

Seneszenz Zellveränderungen mit HBOT. Mittelwert+SEM *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

Der Anteil der T-zytotoxischen seneszenten Zellen nahm signifikant um -12,21 % ±8,74 (P<0,0001) am 30.^{heit} HBOT-Sitzung, -9,81%±9,50 bei der 60^{heit} HBOT-Sitzung (0,002) und -10,96%±12,59 (p=0,0004) nach HBOT ([Tabelle 2](#) und [Abbildung 3](#)). Die Analyse wiederholter Maßnahmen zeigt einen signifikanten kontinuierlichen Effekt auch nach dem 30.^{heit} Sitzung, mit einem gruppeninternen Effekt (F=6,916, p=0,018, [Tabelle 2](#)).

HIF-1alpha

Die HIF-1alpha-Spiegel wurden von 10,54±3,39 auf 19,71±3,39 erhöht.^{heit} Sitzung (p=0,006), bei der sich die HBOT-Werte 2 Wochen nach HBOT von 16,81±7,65 nicht signifikant vom Ausgangswert unterschieden (p=0,16).

DISKUSSION

In dieser Studie wurde zum ersten Mal beim Menschen festgestellt, dass wiederholte tägliche HBOT-Sitzungen die PBMC-Telomerlänge in einer alternden Bevölkerung um mehr als 20% erhöhen können, wobei B-Zellen die auffälligste Veränderung aufweisen. Darüber hinaus verringerte HBOT die Anzahl der seneszenten Zellen um 10-37%, wobei die seneszenten T-Helferzellen am stärksten betroffen waren.

Es wurde eine beträchtliche Anzahl von Zusammenhängen zwischen der Telomerlänge und Änderungen des Lebensstils beobachtet. Dies hat zu mehreren interventionellen Studien geführt, die Ernährung, Nahrungsergänzungsmittel (wie Omega-3 und Walnüsse unter anderem), körperliche Aktivität, Stressbewältigung und soziale Unterstützung umfassten. Eine zweijährige Studie, die an kognitiv gesunden älteren Erwachsenen mit einer walnussreichen Ernährung durchgeführt wurde, zeigte im Vergleich zu einer Kontrolldiät einen nicht signifikanten Trend zur Erhaltung der Telomerlänge [19]. In einer weiteren Studie, die die Wirkung eines zwölfwöchigen niederfrequenten explosiven Widerstandstrainings bei älteren Menschen untersuchte, blieb die Telomerlänge in der Interventionsgruppe besser erhalten, ohne dass es zu einer signifikanten Zunahme kam [20]. Eine kürzlich durchgeführte Studie ergab, dass aerobes Ausdauertraining oder hochintensives Intervalltraining für sechs Monate die Telomerlänge um bis zu 5% erhöhte [21]. Zusätzliche Techniken zur Gewichtsabnahme, Yoga und Stressbewältigung zeigten keine signifikanten Veränderungen der Telomerlänge [22-25]. Die meisten dieser Studien haben jedoch signifikante Korrelationen zwischen der antioxidativen Aktivität und der Telomeraseaktivität gezeigt [22-25].

Während viele genetische und Umweltfaktoren mit der Verkürzung der Telomere in Verbindung gebracht werden, ist oxidativer Stress der häufigste Mechanismus. Oxidativer Stress kann durch Ungleichgewichte zwischen der Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und zellulären Fängern entstehen. Telomere reagieren sehr empfindlich auf oxidative DNA-Schäden, die zu einer Verkürzung und Dysfunktion der Telomere führen können [26]. Der Zusammenhang zwischen Sauerstoff und/oder oxidativem Stress und Telomerlänge wurde in den letzten Jahrzehnten diskutiert. Studien an menschlichen Zellkulturen zeigen übereinstimmend, dass leichter oxidativer Stress die Verkürzung der Telomere beschleunigt, während Antioxidantien und Radikalfänger die Verkürzungsraten verringern und die zelluläre proliferative Lebensdauer erhöhen [27]. Mehrere klinische Studien zu pathologischen Zuständen (wie Diabetes, entzündliche Erkrankungen, Parkinson-Krankheit) haben Korrelationen zwischen oxidativen Stressmarkern, reaktiven Sauerstoffspeziesfängern und Telomerlänge gezeigt [28]. Gesunde Personen zeigten jedoch keine ähnlichen Ergebnisse [29].

Es wurde bereits vorgeschlagen, Zellkulturen einer hyperbaren Umgebung auszusetzen, um signifikanten oxidativen Stress und vorzeitige Zellalterung zu induzieren [30]. Dies basierte jedoch auf isolierten Zellen, die in einem hyperbaren Inkubator gezüchtet wurden, und nicht auf dem komplexen biologischen System des Menschen wie in dieser Studie. Ähnlich wie in der aktuellen Studie zeigte eine frühere prospektive einjährige Beobachtungsstudie bei Tauchern, die intensivem hyperbarem Sauerstoff ausgesetzt waren, eine signifikante Telomerverlängerung in Leukozyten [31]. Wie in der aktuellen Studie verwendet, nutzt das HBOT-Protokoll die Effekte, die durch wiederholte intermittierende hyperoxische Expositionen, das sogenannte hyperoxische hypoxische Paradoxon, induziert werden [13, 18]. Diese intermittierenden hyperoxischen Expositionen induzieren eine adaptive Reaktion, die eine erhöhte Hochregulierung von Antioxidantien-Genen [32] und die Produktion von Antioxidantien/Fängern beinhaltet, die sich

an die erhöhte ROS-Erzeugung anpassen, wodurch das ROS/Scavenger-Verhältnis allmählich dem Verhältnis unter normaler Sauerstoffumgebung ähnelt. Da jedoch die Halbwertszeit der Scavenger-Eliminierung ($T_{1/2}$) ist deutlich länger als das $T_{1/2}$ von ROS kommt es bei der Rückkehr in die Normoxie nach wiederholter hyperoxischer Exposition zu signifikant höheren Konzentrationen von Aasfressern und erhöhter antioxidativer Aktivität [13, 18]. Ähnlich wie bei körperlicher Betätigung und Kalorienrestriktion kann ein täglich wiederholtes HBOT-Protokoll das Hormesis-Phänomen induzieren. Einmalige Expositionen erhöhen die ROS-Generierung akut und lösen die antioxidative Reaktion aus, und bei wiederholter Exposition wird die Reaktion schützend [13, 18].

Darüber hinaus induzieren intermittierende hyperoxische Expositionen viele der physiologischen Reaktionen, die während der Hypoxie auftreten [13]. HBOT induziert die Freisetzung von Transkriptionsfaktoren, die als hypoxische induzierte Faktoren (HIF) bezeichnet werden, und erhöht deren Stabilität und Aktivität [14]. Im Gegenzug induziert HIF eine zelluläre Kaskade, die den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor und die Induktion der Angiogenese, die Biogenese der Mitochondrien, die Mobilisierung von Stammzellen und die erhöhte Aktivität von SIRT1 umfasst [18]. Unsere Studie bestätigt, dass eine erhöhte HIF-Expression durch wiederholte HBOT-Expositionen induziert wird, die allmählich in Richtung Normalisierung der HIF-Spiegel in nichtmonischer Umgebung abnimmt.

Derzeit wurden viele Interventionen, die genetisch oder pharmakologisch (senolytische Medikamente) seneszente Zellen entfernen, in Tiermodellen entwickelt und warten auf Sicherheits- und Wirksamkeitsbewertungen beim Menschen [33]. Die aktuelle Studie legt eine nicht-pharmakologische Methode nahe, die klinisch verfügbar ist und ein gut etabliertes Sicherheitsprofil aufweist, um die Populationen alternder Zellen zu verringern. Unser Protokoll umfasste 60 Sitzungen mit 100% Sauerstoff bei 2 ATA, einschließlich drei Luftpausen während jeder Sitzung, um das hyperoxische hypoxische Paradoxon zu nutzen und das Risiko einer Sauerstofftoxizität zu minimieren. Interessanterweise erreichten sowohl die TL- als auch die seneszente Zellreduktion ihren Höhepunkt bei den 30^{heit} Sitzung. Die Dosis-Wirkungs-Kurve in Bezug auf den angelegten Druck, die Zeit und die Anzahl der HBOT-Expositionen sowie ihre Beziehung zur HIF-Expression und den damit verbundenen regenerativen Wirkungen sind jedoch noch nicht vollständig verstanden, und weitere Studien sind erforderlich, um die optimalen HBOT-Protokolle zu finden.

Die hyperbare Sauerstofftherapie ist eine etablierte Behandlungsmethode für nicht heilende Wunden, Strahlenschäden sowie verschiedene hypoxische oder ischämische Ereignisse (wie Kohlenmonoxidtoxizität, Infektionen usw.). In den letzten Jahren belegen immer mehr Erkenntnisse aus präklinischen und klinischen Studien die Wirksamkeit von HBOT bei neurologischen Indikationen wie idiopathischem plötzlichem Schallempfindungsschwerhörigkeit [34], Schlaganfall und posttraumatischer Hirnverletzung [35–41], zentralem Sensibilisierungssyndrom wie dem Fibromyalgie-Syndrom [42, 43] und altersbedingtem kognitivem Verfall [17] sowie Tiermodellen der Alzheimer-Krankheit [44]]. Die aktuelle Studie zielte erstmals darauf ab, die physiologische Wirkung auf zellulärer Ebene bei alternden Menschen ohne funktionell einschränkende Erkrankung zu bewerten.

Einschränkungen des Studiums

Die aktuelle Studie hat mehrere Einschränkungen und Stärken zu berücksichtigen. Zunächst ist der begrenzte Stichprobenumfang zu berücksichtigen. Zweitens, das Fehlen einer Kontrollgruppe. Die Studie deutet jedoch auf beeindruckende Ergebnisse zur TL- und seneszenten Zellclearance hin, die bei anderen Interventionen nicht beobachtet wurden. Darüber hinaus stimmen die Telomerlängenwerte unserer Kohorte mit den erwarteten Werten für die alternde Bevölkerung überein [45–47]. Drittens muss die Dauer des Effekts in Langzeit-Follow-ups noch bestimmt werden. Viertens wurde die Telomeraseaktivität aufgrund der für die Blutkonservierung und -auswertung gewählten Methode nicht bewertet. Dennoch sollten einige Stärken hervorgehoben werden. In dieser Studie wurde CD28 als Biomarker für seneszente Zellen verwendet, während CD57 nicht als bestätigender Marker für die T-Zell-Seneszenz zur Verfügung stand. Biomarker wurden an bestimmten Leukozytenpopulationen bewertet, anstatt die gesamten PBMCs als eine Gruppe zu verwenden. Der isolierte HBOT-Effekt wurde gemessen und die Teilnehmer wurden überwacht, um keine Änderungen des Lebensstils (wie Ernährung und Bewegung), Medikamente oder andere Interventionen vorzunehmen, die als mögliche Störfaktoren gewirkt haben könnten.

Zusammenfassend zeigt die Studie, dass HBOT signifikante senolytische Effekte induzieren kann, einschließlich einer signifikant erhöhten Telomerlänge und Clearance von seneszenten Zellen in alternden Populationen.

MATERIALIEN UND METHODEN

Lehrfächer

Fünfunddreißig Erwachsene ohne pathologische kognitive Verschlechterungen im Alter von 64 Jahren und älter, die unabhängig in einem guten funktionellen und kognitiven Status lebten, wurden aufgenommen. Die Studie wurde zwischen 2016 und 2020 im Shamir (Assaf-Harofeh) Medical Center, Israel, durchgeführt. Die eingeschlossenen Patienten hatten im letzten Jahr vor dem Einschluss keine kardiale oder zerebrovaskuläre Ischämie in der Anamnese. Zu den Ausschlusskriterien gehörten: vorherige Behandlung mit HBOT aus irgendeinem Grund in den letzten drei Monaten, Malignität in der Vorgeschichte im letzten Jahr, pathologischer kognitiver Verfall, schweres chronisches Nierenversagen (GFR <30), unkontrollierter Diabetes mellitus (HbA1C >8, Nüchternblutglukose >200), Immunsuppressiva, MRT-Kontraindikationen (einschließlich BMI >35), aktives Rauchen oder Lungenerkrankungen.

Studiendesign

Das Studienprotokoll wurde vom Institutional Review Board des Shamir Medical Center, Israel, genehmigt. Die Studie wurde als prospektive klinische Studie durchgeführt. Nach der Unterzeichnung einer Einverständniserklärung und einer Baseline-Bewertung wurden die Probanden dem HBOT zugewiesen. Die Messpunkte wurden zu Beginn des Behandlungsprotokolls, der Hälfte des Behandlungsprotokolls, ausgewertet (30^{heit} Sitzung), am Tag der letzten HBOT-Sitzung und 1-2 Wochen nach der HBOT.

Die Studienkohorte umfasste nur Patienten, die mit HBOT behandelt wurden, das Teil einer größeren Kohorte normaler alternder Bevölkerung ist, die am Shamir Medical Center, Israel, untersucht wurde ([NCT02790541](#) [17]).

Interventionen

Das HBOT-Protokoll wurde in einer Multiplace Starmed-2700-Kammer (HAUX, Deutschland) verabreicht. Das Protokoll umfasste 60 tägliche Sitzungen, fünf Sitzungen pro Woche innerhalb eines Zeitraums von drei Monaten. Jede Sitzung beinhaltete das Atmen von 100% Sauerstoff durch eine Maske bei 2ATA für 90 Minuten mit 5-minütigen Luftpausen alle 20 Minuten. Die Kompressions-/Dekompressionsraten betragen 1 Meter/Minute. Während der Studie waren weder Änderungen des Lebensstils und der Ernährung noch Anpassungen der Medikation erlaubt.

Blutproben

Vollblutproben wurden in EDTA-Röhrchen unter Verwendung einer Standardtechnik zu Beginn der Hälfte des HBOT-Protokolls gesammelt (30^{heit} Sitzung), der Tag der letzten HBOT-Sitzung (60^{heit} Sitzung) und 1-2 Wochen nach der letzten HBOT-Sitzung.

Isolierung peripherer mononukleärer Blutzellen (PBMCs)

Vollblut wurde mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) verdünnt. Die Dichtegradiententrennung wurde unter Verwendung von Leucosep-Röhrchen durchgeführt, die mit Lymphoprep gefüllt waren. Die Röhrchen wurden dann bei 1000×g für 10 min bei 25° C zentrifugiert. Nach der Zentrifugation wurden die Zellschichten (Buffy Coat) sofort per Pipette gesammelt und in konische 50 mL Zentrifugenröhrchen überführt, mit ausreichend 1X PBS auf ein Volumen von 50 mL resuspendiert und bei 300×g für 10 min bei 25° C zentrifugiert. Nach der Entfernung des Überstands wurde jede Probe beschriftet.

Telomerlänge

Telomere wurden nach dem Dako PNA/FITC-Kit-Protokoll (Code K5327) gekennzeichnet. Auf einer Einzelzellsuspension, bestehend aus einer Mischung von PBMCs (Probenzellen) und TCL 1301 Zelllinie (Kontrollzellen), wurde die DNA für 10 Minuten bei 82° C in einem Mikrozentrifugenröhrchen entweder in Gegenwart einer Hybridisierungslösung ohne Sonde oder in einer Hybridisierungslösung mit der Fluorescein-konjugierten PNA-Telomersonde denaturiert. Die Hybridisierung fand über Nacht im Dunkeln bei Raumtemperatur (RT) statt. Nach der Hybridisierung folgten zwei 10-minütige Post-Hybridisierungswäschen mit einer Waschlösung bei 40° C. Die Probe wurde dann mit CD4+, CD8+, CD3+, CD19+ und CD56+ konjugierten Antikörpern in einem geeigneten Puffer für die weitere durchflusszytometrische Analyse markiert [48, 49]. Jede Stichprobe wurde doppelt ausgeführt. Nach einer durchflusszytometrischen Analyse wurde die relative Telomerlänge (RTL) für CD3+/CD4+ (T-Helfer), CD3+/CD8+ (T-zytotoxisch), CD3+/CD56+ (natürlicher Killer) und CD19+ (B-Zellen) berechnet. Der RTL-Wert wurde berechnet als Verhältnis zwischen dem Telomersignal jeder Probe und der Kontrollzelle (TCL 1301-Zelllinie) mit Korrektur des DNA-Index der G0/1-Zellen. Probenzellen und Kontrollzellen wurden separat auf DNA-Ploidie unter Verwendung von Propidiumiodid-Färbung analysiert, um die Anzahl der Telomerenden pro Zelle und damit die Telomerlänge pro Chromosom zu standardisieren. Siehe [Abbildung 4](#) für ein Beispiel für die FACS-Analyse.

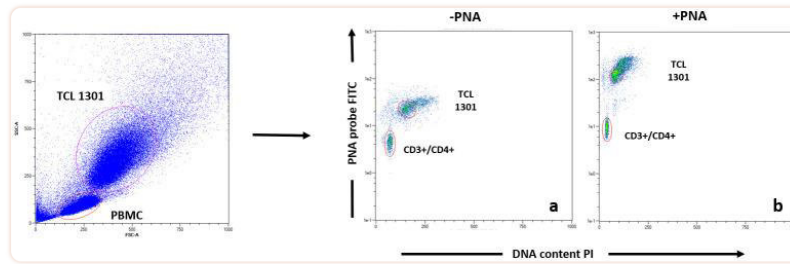


Abbildung 4

Beispiel für die Analyse der Flow-Fish-Daten der T-Helfer-Subpopulation. Jede Blutprobe wurde vor der Datenerfassung entweder mit einer PNA-Sonde (**b**) oder ohne (**a**) gefärbt, gefolgt von einer Antikörperfärbung (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19).

Immunphänotypisierung

Die Prozentsätze von CD3+CD4+CD28-Null-T-Zellen (seneszente T-Helfer) und CD3+CD8+CD28-Null-T-Zellen (seneszente T-Zytostatika) wurden durch durchflusszytometrische Analyse bestimmt. PBMC wurden mit VioBlue-konjugierten Anti-CD3-, Viogreen-konjugierten Anti-CD8-, PE-VIO 770A-konjugierten Anti-CD4- und APC-VIO-770A-Anti-CD28-Antikörpern (Miltenyi Biotec) gefärbt. Die Zellen wurden mit einem MACSQuant Durchflusszytometer (Miltenyi Biotec) analysiert. Anschließend wurde der prozentuale Anteil der CD28null-T-Zellen innerhalb der CD4+- oder CD8+-T-Zellpopulation berechnet.

Hypoxie-induzierter Faktor (HIF-1alpha)

Die intrazelluläre HIF1a-Färbung wurde mit APC-konjugierten Anti-HIF1a-Antikörpern oder entsprechenden Isotyp-Kontrollsystemen (F&E-Systeme) nach Fixierung und Permeabilisierung (*Life Technologies*) durchgeführt. Die Zellen wurden mit einem MACSQuant-Durchflusszytometer (Miltenyi Biotec) analysiert und der Prozentsatz der HIF1a-exprimierenden PBMCs bestimmt.

Statistische Analyse

Sofern nicht anders angegeben, wurden die kontinuierlichen Daten als Mittelwerte \pm Standardabweichung ausgedrückt. Die Normalverteilung für alle Variablen wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test getestet. Eine unidirektionale ANOVA wurde durchgeführt, um Variablen zwischen und innerhalb der drei Gruppen zu Beginn der Studie zu vergleichen.

Kategoriale Daten werden in Zahlen und Prozentsätzen ausgedrückt und durch Chi-Quadrat-Tests verglichen. Univariate Analysen wurden unter Verwendung des exakten Chi-Quadrat-/Fisher-Tests durchgeführt, um signifikante Variablen zu identifizieren ($P < 0,05$).

Um die Effekte von HBOT zu bewerten, wurde ein ANOVA-Modell mit wiederholten Messungen verwendet, um den Haupteffekt innerhalb des Probanden zu testen. Es wurden Post-hoc-Tests an den Mittelwerten durchgeführt, um Zeitunterschiede unter Verwendung von t-Tests mit

einer Bonferroni-Korrektur zu testen.

BESTÄTIGUNGEN

Wir danken Dr. Michael Kanovsky für die Bearbeitung dieses Manuskripts.

Fußnoten

Beigetragen von

AUTORENBEITRÄGE: Alle Autoren haben wesentlich zur Erstellung dieses Manuskripts beigetragen. HY, HA, ES waren für das Protokoll-Design verantwortlich. HA, ZY, BY, ES, DKM waren für die Rekrutierung der Patienten verantwortlich. YH, AHR, SM, YY, SM, ZR, ESW, HA, DKM, SG, BGR, DG, HY, AHR, FG, LE, PN, DK, FM, ZY, BY waren für die Datenerfassung verantwortlich. HALLO, HA, und ES waren für die Datenanalyse verantwortlich. Alle Autoren interpretierten die Daten. HY, HA, CM und ES schrieben das Manuskript. Alle Autoren überarbeiteten und finalisierten das Manuskript.

INTERESSENKONFLIKTE: AH, BY, ZY arbeiten für AVIV Scientific LTD. ES ist Anteilseigner von AVIV Scientific LTD.

FINANZIERUNG: Die Studie wurde durch ein Forschungsstipendium des Sagol-Netzwerks für Neurowissenschaften finanziert, das von Sami Sagol gegründet wurde.

REFERENZEN

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Die Kennzeichen des Alterns. *Zelle*. 2013; 153: 1194–217. [10.1016/j.cell.2013.05.039](https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039) [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

2. Tsoukalas D, Fragkiadaki P, Docea AO, Alegakis AK, Sarandi E, Vakonaki E, Salataj E, Kouvidi E, Nikitovic D, Kovatsi L, Spandidos DA, Tsatsakis A, Calina D. Assoziation von nutraceuticalen Nahrungsergänzungsmitteln mit längerer Telomerlänge. *Int J Mol Med*. 2019; 44:218,26. [10.3892/ijmm.2019.4191](https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4191) [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

3. Starkweather AR, Alhaeri AA, Montpetit A, Brumelle J, Filler K, Montpetit M, Mohanraj L, Lyon DE, Jackson-Cook CK. Ein integrativer Überblick über Faktoren, die mit der Telomerlänge und den Implikationen für die Bioverhaltensforschung verbunden sind. *Krankenschwestern Res*. 2014; 63:36,50 [10.1097/NNR.000000000000009](https://doi.org/10.1097/NNR.000000000000009) [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

4. Puhlmann LM, Valk SL, Engert V, Bernhardt BC, Lin J, Epel ES, Vrticka P, Singer T. Assoziation der kurzfristigen Veränderung der Leukozyten-Telomerlänge mit kortikaler Dicke und Ergebnissen des mentalen Trainings bei gesunden Erwachsenen: eine randomisierte klinische Studie. *JAMA Netw Open*. 2019; 2:e199687. [10.1001/jamanetworkopen.2019.9687](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.9687) [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

5. Åström MJ, von Bonsdorff MB, Perälä MM, Salonen MK, Rantanen T, Kajantie E, Simonen M, Pohjolainen P, Haapanen MJ, Guzzardi MA, Iozzo P, Kautiainen H, Eriksson JG. Telomerlänge und körperliche Leistungsfähigkeit bei älteren Menschen - die Helsinki-Geburtskohortenstudie. *Mech Alterung Dev*. 2019; 183:111145. [10.1016/j.mad.2019.111145](https://doi.org/10.1016/j.mad.2019.111145) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

6. Xie Z, Jay KA, Smith DL, Zhang Y, Liu Z, Zheng J, Tian R, Li H, Blackburn EH. Die frühe Telomerase-Inaktivierung beschleunigt das Altern unabhängig von der Telomerlänge. *Zelle*. 2015; 160: 928–39. 10.1016/j.cell.2015.02.002 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Goglin SE, Farzaneh-Far R, Epel ES, Lin J, Blackburn EH, Whooley MA. Die Veränderung der Leukozyten-Telomerlänge sagt die Mortalität bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit aus der Herz-und-Seelen-Studie voraus. *PLoS One*. 2016; 11:E0160748. 10.1371/journal.pone.0160748 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Armanios M. Telomere und altersbedingte Erkrankungen: Wie die Telomerbiologie klinische Paradigmen beeinflusst. *J Clin Invest*. 2013; 123: 996–1002. 10.1172/JCI66370 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Richards JB, Valdes AM, Gardner JP, Paximadas D, Kimura M, Nessa A, Lu X, Surdulescu GL, Swaminathan R, Spector TD, Aviv A. Höhere Serum-Vitamin-D-Konzentrationen sind mit einer längeren Leukozyten-Telomerlänge bei Frauen verbunden. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86: 1420–25. 10.1093/ajcn/86.5.1420 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, Harley CB, Shay JW, Lichtsteiner S, Wright WE. Verlängerung der Lebensdauer durch Einführung von Telomerase in normale menschliche Zellen. *Wissenschaft*. 1998; 279:349–52. 10.1126/science.279.5349.349 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, Biancotto A, Weinstein B, Chen C, Hardy N, Mihalek AD, Lingala S, Kim YJ, Yao J, Jones E, Gochuico BR, et al. Danazol-Behandlung für Telomererkrankungen. *N Engl J Med*. 2016; 374: 1922–31. 10.1056/NEJMoa1515319 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Coutts F, Palmos AB, Duarte RR, de Jong S, Lewis CM, Dima D, Powell TR. Die polygene Natur der Telomerlänge und die Anti-Aging-Eigenschaften von Lithium. *Neuropsychopharmakologie*. 2019; 44: 757–65. 10.1038/s41386-018-0289-0 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Cimino F, Balestra C, Germonpré P, De Bels D, Tillmans F, Saija A, Speciale A, Virgili F. Gepulster hoher Sauerstoffgehalt induziert eine hypoxische Reaktion in menschlichen Nabelschnur-Endothelzellen und beim Menschen. *J Appl Physiol (1985)*. 2012; 113: 1684–89. 10.1152/jappphysiol.00922.2012 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Sunkari VG, Lind F, Botusan IR, Kashif A, Liu ZJ, Ylä-Herttuala S, Brismar K, Velazquez O, Catrina SB. Die hyperbare Sauerstofftherapie aktiviert den Hypoxie-induzierbaren Faktor 1 (HIF-1), der zu einer verbesserten Wundheilung bei diabetischen Mäusen beiträgt. *Wundheilung Regen*. 2015; 23:98–103. 10.1111/wrr.12253 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Milovanova TN, Bhopale VM, Sorokina EM, Moore JS, Hunt TK, Hauer-Jensen M, Velazquez OC, Thom SR. Hyperbarer Sauerstoff stimuliert das Wachstum und die Differenzierung vaskulogener Stammzellen in vivo. *J Appl Physiol (1985)*. 2009; 106:711–28. 10.1152/jappphysiol.91054.2008 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Yang Y, Wei H, Zhou X, Zhang F, Wang C. Hyperbarer Sauerstoff fördert die Proliferation neuraler Stammzellen durch Aktivierung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors / der extrazellulären signalregulierten Kinase-Signalübertragung nach traumatischer Hirnverletzung. *Neuroreport*. 2017; 28: 1232–38. 10.1097/WNR.0000000000000901 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Hadanny A, Daniel-Kotovsky M, Suzin G, Boussi-Gross R, Catalogna M, Dagan K, Hachmo Y, Abu Hamed R, Sasson E, Fishlev G, Lang E, Polak N, Doenyas K, et al. Kognitive Verbesserung gesunder älterer Erwachsener mit hyperbarem Sauerstoff: eine randomisierte kontrollierte Studie. *Altern (Albany, NY)*. 2020; 12: 13740–61. 10.18632/aging.103571 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Hadanny A, Efrati S. Das hyperoxisch-hypoxische Paradoxon. *Biomoleküle*. 2020; 10:958. 10.3390/biom10060958 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

19. Freitas-Simoes TM, Cofán M, Blasco MA, Soberón N, Foronda M, Serra-Mir M, Roth I, Valls-Pedret C, Doménech M, Ponferrada-Ariza E, Calvo C, Rajaram S, Sabaté J, et al. Walnusskonsum für zwei Jahre und Leukozyten-Telomer-Abnutzung bei mediterranen Ältesten: Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie. *Nährstoffe*. 2018; 10:1907. 10.3390/nu10121907 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Dimauro I, Scalabrin M, Fantini C, Grazioli E, Beltran Valls MR, Mercatelli N, Parisi A, Sabatini S, Di Luigi L, Caporossi D. Widerstandstraining und Redox-Homöostase: Korrelation mit altersassoziierten genomischen Veränderungen. *Redox Biol*. 2016; 10:34-44. 10.1016/j.redox.2016.09.008 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Werner CM, Hecksteden A, Morsch A, Zundler J, Wegmann M, Kratzsch J, Thiery J, Hohl M, Bittenbring JT, Neumann F, Böhm M, Meyer T, Laufs U. Differentielle Effekte von Ausdauer-, Intervall- und Widerstandstraining auf Telomeraseaktivität und Telomerlänge in einer randomisierten, kontrollierten Studie. *Eur Herz J*. 2019; 40:34,46 10.1093/eurheartj/ehy585 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Sanft T, Usiskin I, Harrigan M., Cartmel B., Lu L., Li FY, Zhou Y, Chagpar A., Ferrucci LM, Puztai L., Irwin ML. Randomisierte kontrollierte Studie zur Gewichtsabnahme im Vergleich zur üblichen Behandlung der Telomerlänge bei Frauen mit Brustkrebs: die Studie zu Lebensstil, Bewegung und Ernährung (LEAN). *Brustkrebs behandeln*. 2018; 172:105,12. 10.1007/s10549-018-4895-7 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Mason C., Risques RA, Xiao L., Duggan CR, Imayama I., Campbell KL, Kong A., Foster-Schubert KE, Wang CY, Alfano CM, Blackburn GL, Rabinovitch PS, McTiernan A. Unabhängige und kombinierte Auswirkungen von Gewichtsverlust und Bewegung auf die Leukozyten-Telomerlänge bei postmenopausalen Frauen. *Fettleibigkeit (Silver Spring)*. 2013; 21:E549–54. 10.1002/oby.20509 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Krishna BH, Keerthi GS, Kumar CK, Reddy NM. Assoziation der Leukozyten-Telomerlänge mit oxidativem Stress bei Yoga-Praktizierenden. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9: CC01–03. 10.7860/JCDR/2015/13076.5729 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Tehfe M., Dowden S., Kennecke H., El-Maraghi R., Lesperance B., Couture F., Letourneau R., Liu H., Romano A. Erratum zu: nab-Paclitaxel plus Gemcitabin versus Gemcitabin bei Patienten mit metastasiertem Pankreas-Adenokarzinom: kanadische Subgruppenanalyse der Phase-3-MPACT-Studie. *Adv Ther*. 2017; 34:277–79. 10.1007/s12325-016-0442-2 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Barnes RP, Fouquerel E, Opresko PL. Der Einfluss von oxidativen DNA-Schäden und Stress auf die Telomer-Homöostase. *Mech Alterung Dev*. 2019; 177:37,45 10.1016/j.mad.2018.03.013 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. von Zglinicki T. Oxidativer Stress verkürzt Telomere. *Trends Biochem Sci*. 2002; 27:339–44. 10.1016/s0968-0004(02)02110-2 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Sampson MJ, Winterbone MS, Hughes JC, Dozio N, Hughes DA. Monozyten-Telomerverkürzung und oxidative DNA-Schäden bei Typ-2-Diabetes. *Diabetes-Versorgung*. 2006; 29: 283–89. 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1715 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Reichert S, Stier A. Verkürzt oxidativer Stress die Telomere in vivo? *Biol Lett*. 2017; 13:20170463. 10.1098/rsbl.2017.0463 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Oh S, Lee E, Lee J, Lim Y, Kim J, Woo S. Vergleich der Auswirkungen von 40% Sauerstoff und zwei atmosphärischen absoluten Luftdruckbedingungen auf stressinduzierte vorzeitige Seneszenz normaler humaner diploider Fibroblasten. *Zellstress-Chaperone*. 2008; 13:447–58. 10.1007/s12192-008-0041-5 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

31. Shlush LI, Skorecki KL, Itzkovitz S, Yehezkel S, Segev Y, Shachar H, Berkovitz R, Adir Y, Vulto I, Lansdorp PM, Selig S. Telomerverlängerung gefolgt von Telomerlängenreduktion in Leukozyten von Tauchern, die intensivem oxidativem Stress ausgesetzt waren - Auswirkungen auf die Alterung von Gewebe und Organismen. *Mech Alterung Dev.* 2011; 132:123–30. 10.1016/j.mad.2011.01.005 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Godman CA, Joshi R, Giardina C, Perdrizet G, Hightower LE. Die hyperbare Sauerstoffbehandlung induziert die antioxidative Genexpression. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1197: 178-83. 10.1111/j.1749-6632.2009.05393.x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Pignolo RJ, Passos JF, Khosla S, Tchkonja T, Kirkland JL. Verringerung der seneszenten Zellbelastung bei Alterung und Krankheit. *Trends Mol Med.* 2020; 26: 630–38. 10.1016/j.molmed.2020.03.005 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. LE W. Indikationen für die hyperbare Sauerstofftherapie. *UHMS.* 2008; 12. Auflage: 215–218. [[Google Scholar](#)]
35. Boussi-Gross R, Golan H, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O., Bergan J., Friedman M., Hoofien D., Shlamkovitch N., Ben-Jacob E, Efrati S. Hyperbare Sauerstofftherapie kann das Post-Concussion-Syndrom Jahre nach leichter traumatischer Hirnverletzung verbessern - randomisierte prospektive Studie. *PLoS One.* 2013; 8:E79995. 10.1371/journal.pone.0079995 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Efrati S, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O., Bergan J, Kliakhandler K, Kamiager I, Gal N., Friedman M., Ben-Jacob E, Golan H. Hyperbarer Sauerstoff induziert späte Neuroplastizität bei Patienten nach Schlaganfall - randomisierte, prospektive Studie. *PLoS One.* 2013; 8:E53716. 10.1371/journal.pone.0053716 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Mukherjee A, Raison M., Sahni T, Arya A., Lambert J, Marois P, James PB, Eltern A, Ballaz L. Intensive Rehabilitation kombiniert mit HBO2-Therapie bei Kindern mit Zerebralparese: eine kontrollierte Längsschnittstudie. *Unterwasser Hyperb Med.* 2014; 41:77-85 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Hadanny A, Golan H, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O, Suzin G, Ben-Jacob E, Efrati S. Hyperbarer Sauerstoff kann Neuroplastizität induzieren und die kognitiven Funktionen von Patienten verbessern, die an anoxischen Hirnschäden leiden. *Restor Neurol Neurosci.* 2015; 33: 471–86. 10.3233/RNN-150517 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Tal S, Hadanny A, Berkovitz N., Sasson E., Ben-Jacob E., Efrati S. Hyperbarer Sauerstoff kann bei Patienten, die an einem verlängerten Post-Concussion-Syndrom aufgrund eines Schädel-Hirn-Traumas leiden, eine Angiogenese induzieren. *Restor Neurol Neurosci.* 2015; 33: 943–51. 10.3233/RNN-150585 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Hadanny A, Rittblat M., Bitterman M., May-Raz I, Suzin G., Boussi-Gross R, Zemel Y, Bechor Y, Catalogna M., Efrati S. Hyperbare Sauerstofftherapie verbessert neurokognitive Funktionen von Patienten nach Schlaganfall - eine retrospektive Analyse. *Restor Neurol Neurosci.* 2020; 38:93–107 10.3233/RNN-190959 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Tal S, Hadanny A., Sasson E., Suzin G., Efrati S. Hyperbare Sauerstofftherapie kann Angiogenese und Regeneration von Nervenfasern bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma induzieren. *Vorderes Brummen Neurosci.* 2017; 11:508. 10.3389/fnhum.2017.00508 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Efrati S, Golan H., Bechor Y, Faran Y, Daphna-Tekoah S, Sekler G., Fishlev G., Ablin JN, Bergan J., Volkov O., Friedman M., Ben-Jacob E., Buskila D. Hyperbare Sauerstofftherapie kann das Fibromyalgie-Syndrom verringern - prospektive klinische Studie. *PLoS One.* 2015; 10:E0127012. 10.1371/journal.pone.0127012 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Hadanny A, Bechor Y, Catalogna M., Daphna-Tekoah S, Sigal T, Cohenpour M., Lev-Wiesel R., Efrati S. Hyperbare Sauerstofftherapie kann Neuroplastizität und signifikante klinische Verbesserung bei Patienten mit Fibromyalgie mit einer Vorgeschichte von sexuellem Missbrauch in der Kindheit induzieren - randomisierte kontrollierte Studie.

Vorderseite *Psychol.* 2018; 9:2495. 10.3389/fpsyg.2018.02495 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

44. Shapira R., Efrati S., Ashery U. Hyperbare Sauerstofftherapie als neuer Behandlungsansatz für die Alzheimer-Krankheit. *Neuronale Regen Res.* 2018; 13:817–18. 10.4103/1673-5374.232475 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

45. Steenstrup T, Kark JD, Verhulst S, Thinggaard M, Hjelmberg JV, Dalgård C, Kyvik KO, Christiansen L, Mangino M, Spector TD, Petersen I, Kimura M, Benetos A, et al. Telomere und die natürliche Lebenserwartungsgrenze beim Menschen. *Altern (Albany, NY)*. 2017; 9: 1130-42. 10.18632/aging.101216 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

46. Shamas MA. Telomere, Lebensstil, Krebs und Alterung. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011; 14:28,34. 10.1097/MCO.0b013e32834121b1 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

47. Teubel I, Elchinova E, Roura S, Fernández MA, Gálvez-Montón C, Moliner P, de Antonio M, Lupón J, Bayés-Genís A. Telomerattrition bei Herzinsuffizienz: eine Flow-FISH-Längsschnittanalyse zirkulierender Monozyten. *J Transl Med.* 2018; 16:35 Uhr. 10.1186/s12967-018-1412-z [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

48. Baerlocher GM, Lansdorp PM. Telomerlängenmessungen in Leukozyten-Untergruppen durch automatisiertes Multicolor-Flow-FISH. *Zytometrie A.* 2003; 55:1-6. 10.1002/cyto.a.10064 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

49. Baerlocher GM, Lansdorp PM. Telomerlängenmessungen mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung und Durchflusszytometrie. *Methoden Cell Biol.* 2004; 75:719–50. 10.1016/s0091-679x(04)75031-1 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]